

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE IMMUNOLOGIE
DES UNIVERSITÄTSKRANKENHAUSES
ERLANGEN-NÜRNBERG
VORSTAND: PROFESSOR DR. F. SCHEIFFARTH

Elektrophoretische und immunchemische Differentialdiagnose des Leberparenchymschadens

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ZU ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von

Manuel Pérez-Miranda

aus Martos (Spanien)

Erlangen 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0034

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE IMMUNOLOGIE
DES UNIVERSITÄTSKRANKENHAUSES
ERLANGEN-NÜRNBERG
VORSTAND: PROFESSOR DR. F. SCHEIFFARTH

Elektrophoretische und immunchemische Differentialdiagnose des Leberparenchymschadens

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ZU ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von

Manuel Pérez-Miranda

aus Martos (Spanien)

Erlangen 1968



Es wurde mit Erlaubnis der Medizinischen.

Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, Gedruckt.

Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1968

Meiner Frau und meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
EINLEITUNG	11
MATERIAL UND METHODIK	12
ERGEBNISSE	14
DISKUSSION	26
ZUSAMMENFASSUNG	31
LITERATURVERZEICHNIS	33

EINLEITUNG

Immunoelktrophoretische und semiquantitative immunologische Untersuchungsergebnisse über die Serumeiweiß-Konstellation der Seren von Leberkranken sind in der einschlägigen Literatur bis heute bereits in umfassendem Maße aufzuweisen^{1, 3, 5, 7, 13, 14, 16, 20, 27, 34, 36}. Es handelt sich im wesentlichen um die Untersuchungsergebnisse immunoelktrophoretischer Analysen unter Anwendung vorwiegend polyvalenter Anti-Human-Seren, in jüngster Zeit auch unter Anwendung spezieller Präzipitationsmethoden zur quantitativen Bestimmung einzelner Serumprotein-Komponenten in solchen pathologischen Seren^{2, 4, 8, 10, 17, 21, 33}. Immunoelktrophoretisch läßt sich in Seren von Leberkranken eine Reihe von Präzipitationsphänomenen herausstellen, die für die Differentialdiagnose von Leberparenchymschäden bzw. sogar für prognostische Erwägungen sicher verwertbar sind. Ungeachtet dessen, daß streng pathognomische Konstellationen innerhalb des Immunoelktrophoresemusters wohl nicht bestehen, sind in den entsprechenden Seren dennoch bestimmte Veränderungen im Bereich der β - und γ -Globuline, hier vor allem der γ -Immunglobuline und auch Veränderungen im Bereich der Präalbumin- und der α_2 -Globulin-Fractionen nachweisbar, welchen klinische Bedeutung beizumessen ist. In vorliegender Arbeit sollen die verschiedenen immunoelktrophoretischen Phänomene unter Einbeziehung eines - wenn auch kleinen - Krankengutes der jüngsten Zeit, hier zugleich unter Verwendung monovalenter Antiseren sowie unter Verwendung vor allem quantitativer Präzipitationsmethoden im Detail wiedergegeben werden.

MATERIAL UND METHODIK

A. Untersuchungsgut:

Es wurden die Seren von 10 Patienten mit chronischem Leberparenchymschaden sowie die Seren von weiteren 7 Patienten mit gesicherter Lebercirrhose, schließlich die Seren von 4 Patienten mit akuter Hepatitis ohne Residuen eines Leberparenchymschadens, untersucht *.

Als Kontrolle wurden die Bestimmungen auch bei 20 Normalseren vorgenommen.

B. Versuchsanordnung:

An den Seren wurden im einzelnen folgende Untersuchungen vorgenommen: Gesamteiweißbestimmung, Bestimmung der Relation der Serumweißkörper mittels Elektrophorese (Papier- und Celluloseacetatfolien-Elektrophorese), Takata-Ara-Reaktion, Bilirubinbestimmung, immunoelktrophoretische Analyse unter Verwendung eines polyvalenten Antiserums sowie einzelner monovalenter Antiseren. Ferner wurden die Seren unter Verwendung spezifischer antiserumhaltiger Agarplatten quantitativ auf einzelne Serumproteine untersucht; in Frage kamen hier die Bestimmung der γA —, γM —, γG — sowie α_2 — Coeruloplasmin-Konzentrationen. Schließlich wurden bei den Patienten jeweils die Galaktoseprobe sowie die Bromsulphtaleinprobe vorgenommen, die als spezifische Leberfunktionsprobe Aufschluß über den Schweregrad des Leberparenchymschadens geben sollten. In der weitaus größten Zahl lag eine Leberbiopsie mit exakter Beurteilung des histologischen Bildes vor.

C. Methodik:

1. Immunoelktrophorese:

Die Immunoelktrophorese wurde nach den klassischen Angaben von GRABAR und WILLIAMS ¹¹ bzw. nach der Mikromethode von SCHEIDEGGER ²⁶ vorgenommen. Die immunoelktrophoretische Analyse der pathologischen Seren wurde, wie erwähnt, unter Verwendung eines polyvalenten Antiserums ** sowie spezifischer monoklonaler Ig— und Fibrinogen-Antiseren *** durchgeführt.

* Das Krankengut bzw. die Seren sowie die klinischen und klinisch-chemischen Untersuchungsbefunde verdanken wir der Med.-Univ.-Klinik Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. L. Demling).

** Anti-Seren der HYLAND-Lab., Los Angeles/Calif., U. S. A.

*** Spezifische monovalente Antiseren der BEHRINGWERKE, Marburg/Lahn.

2. *Quantitative Bestimmung einzelner Serumprotein-Konzentrationen:*

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline sowie des α_2 -Coe-ruloplasmins wurde nach der Immunopräzipitationsmethode von MANCINI und Mitarb.²² vorgenommen. Hierzu wurden handelsübliche antikörperhaltige Immundiffusionsplatten * gegen spezifische Subfraktionen des menschlichen Serums sowie ein Standardserum von bekanntem Proteingehalt ** verwendet; die Antigene, d. h., das in unterschiedlicher Weise verdünnte Standard— bzw. Patientenserum wurde in Aussparungen in diese Immunplatte eingelassen und nach 48 Stunden der Diffusionszeit die Präzipitationsringe an ihren Durchmessern gemessen und in eine Standardkurve übertragen.

3. *Elektrophorese:*

Die Papierelektrophorese wurde nach den Angaben von GRASSMAN, HANNING und KNEIDEL¹² vorgenommen. Die Elektrophorese auf Celluloseacetatfolien wurde nach den Angaben von KOHN¹⁹ durchgeführt. Methodische Einzelheiten sind dem hinlänglich bekannten Schrifttum (s. o.) zu entnehmen.

4. *Die laborchemischen Untersuchungen:*

Hier Gesamteiweißbestimmung, Takata-Ara-Reaktion, Bilirubinbestimmung des Serums, wurden in üblicher Weise vorgenommen¹⁵.

5. *Die spezifischen Leberfunktionsproben* wurden ebenfalls in üblicher Weise im Rahmen der klinischen Diagnostik durchgeführt.

6. *Die bioptischen Präparate* und deren Beurteilung verdanke ich dem Pathologischen Institut der Universität ***.

* Partigen-Immudiffusionsplatten der BEHRINGWERKE, Marburg/Lahn.

** Standardserum der BEHRINGWERKE.

*** An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. Elster bestens gedankt für die freundliche Beratung und Vornahme der histologischen Diagnosestellung (Direktor des Pathologischen Institutes: Prof. Dr. E. Müller).

ERGEBNISSE

A. Elektrophoretische Ergebnisse:

Von den Befunden der Papier— sowie der CAF-Elektrophorese sind die Werte der CAF-Elektrophorese in den Tabellen (Tab. 1-4) wiedergegeben. Es findet sich dort u. a. die statistische Auswertung sowohl der relativen als auch der absoluten Prozente der verschiedenen Serum-eiweißfraktionen. Im wesentlichen konnten dabei folgende Relationsverschiebungen festgestellt werden :

Gruppe	$\frac{\text{gesEiw}}{\sigma}$	$\frac{\text{rel.}}{\sigma}$ od. $\frac{\text{g\%}}{\sigma}$	Pro- alb	Alb.	Globuline					
					α_1	α_2	β_1	β_2	γ_1	γ_2
Normal										
	σ									
Akute Hepatitis										
	σ									
Chron. Hepatitis										
	σ									
Zirrhose										
	σ									

Tabelle 1: Ergebnisse der CAF-Elektrophorese. Übersicht über die statistisch ausgewerteten Befunde sämtlicher untersuchten Krankheitsgruppen im Vergleich zu Normalwerten.

a) Bei Lebererkrankungen mit wenig ausgeprägtem Leberparenchym-schaden, so z. B. bei akuter Hepatitis, ergab sich im wesentlichen eine Dysproteinämie mit Hypalbuminämie und nur geringfügiger Vermehrung praktisch aller Serumglobuline ohne besondere Bevorzugung der einen oder anderen Globulinfraktion.

Serum	ges.	rel od	Pract	Alb.	Globuline								Alb/ Glob
Laut Name	Erw.	g%			α_1	α_2	β_1	β_2	γ_1	γ_2	Zusammen		
1 A.H.	7,4	rel.	0	1,1	47,9	3,9	7,3	13,1	5,8	1,7	14,5	53,1	0,70
		g %	0,1	3,2	0,1	0,54	0,97	0,44	0,64	1,07	3,7		
2 A.H.	5,5	rel.	0	0,7	37,0	2,3	7,1	8,8	2,3	9,1	11,3	39,0	1,63
		g %	0	4,03	0,14	0,46	0,57	0,15	0,59	0,54	2,45		
6 Z.H.	6,1	rel.	0	47,9	3,9	12,3	6,5	3,9	5,9	20	50,1		0,9
		g %	0	3,92	0,32	0,98	0,53	0,32	0,48	1,64	4,7		
8 F.K.	7,	rel.	0	39,6	3,2	9,6		16,3		30,4	60,6		0,59
		g %	0,2	2,77	0,36	0,75		1,27		2,37	4,69		
Durchschnitt	7,	rel.	1,4	47,5	3,2	9,1	9,6	4,6	1,4	25,0	1,0		0,96
		g %	0,1	3,55	0,24	0,67	0,71	0,39	0,62	1,18	3,82		

Tabelle 2: Einzelbefunde der CAF-Elektrophorese der Gruppe mit akuter Hepatitis

Serum	ges	rel	od	Pract	Alb	Globuline								Alb/ Glob
Laut Name	Erw.	g %				α_1	α_2	β_1	β_2	γ_1	γ_2	Zusammen		
9 A.H.	9,6	rel.	0	31,7	3,9	6,3		13,2		44,8		60,3	0,56	
		g %	0	3,64	0,37	0,61		1,87		4,30		6,93		
11 A.H.	7,3	rel.	0	39,2	3,7	3,4	1,4	3,3		24		60,6	0,64	
		g %	0	2,06	0,42	1,08	0,41	0,39		1,75		4,42		
12 A.H.	7,1	rel.	1,6	40,4	3,7	0,3		10		16,7	11,6	50,0	0,97	
		g %	0	3,43	0,23	0,59		0,71		1,16	0,332			
13 A.H.	5,9	rel.	0	30,3	3,9	3,9	6,8	7,3		10,3	28	41,5	0,52	
		g %	0	2,05	0,23	0,23	0,30	0,66		0,61	1,96	3,43		
14 A.H.	8,7	rel.	0	33,1	3,2	15,5		12,7		9,6	30,3	66,2	0,57	
		g %	0	1,09	0,54	0,45		0,85		0,37	2,0	1,47		
15 A.H.	7,1	rel.	0	36,7	3,2	9,5		1,1		4,0	30,7	60,3	0,57	
		g %	0	0,29	0,37	0,66		1,30		0,1	1,24	4,0		
16 A.H.	7,1	rel.	0	31,7	3,5	20,0		10,5		4,5		51,5	0,57	
		g %	0	3,1	0,47	0,7		0,70		0,37		1,32		
17 A.H.	7,1	rel.	0	31,7	3,5	20,0		10,5		4,5		51,5	0,57	
		g %	0	3,1	0,47	0,7		0,70		0,37		1,32		
18 A.H.	7,1	rel.	0	31,7	3,5	20,0		10,5		4,5		51,5	0,57	
		g %	0	3,1	0,47	0,7		0,70		0,37		1,32		
19 A.H.	7,1	rel.	0	31,7	3,5	20,0		10,5		4,5		51,5	0,57	
		g %	0	3,1	0,47	0,7		0,70		0,37		1,32		
20 A.H.	7,1	rel.	0	31,7	3,5	20,0		10,5		4,5		51,5	0,57	
		g %	0	3,1	0,47	0,7		0,70		0,37		1,32		
Durchschnitt														

Tabelle 3: CAF-Elektrophorese. Einzelwerte der untersuchten Gruppe mit chronischer Hepatitis

Serum	Dose	NH	pH	Globuline								Glob
				Alb	α_1	α_2	β_1	β_2	γ_1	γ_2		
5 H.O.	1.	...	...	41,5	7,2	1,1	5,6	9,8	10,3	2,6	5,7	0,70
6 H.O.	...	...	...	2,8	...	...	0,59	0,64	0,71	1,2	...	...
4 H.O.	5.	...	...	0,9	1,5	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	2,1	1,5	...	0,11	0,22	...	...	...	...
10 H.O.	b, 1	...	...	1,3	1,2	...	...	9,5	13,9	...	...	...
...	...	...	...	0,1	1,9	...	...	...	...	...	...	...
10 J.B.	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
19 H.O.	b, 1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
20 H.O.	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
21 H.O.	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Tabelle 4: CAF-Elektrophorese. Befunde der Einzeluntersuchungen der Gruppe mit Leberzirrhose.

b) Bei allen Erkrankungen mit nachweislich schwerem Leberparenchymschaden ohne sicheren Übergang in cirrhotischen Umbau erwies

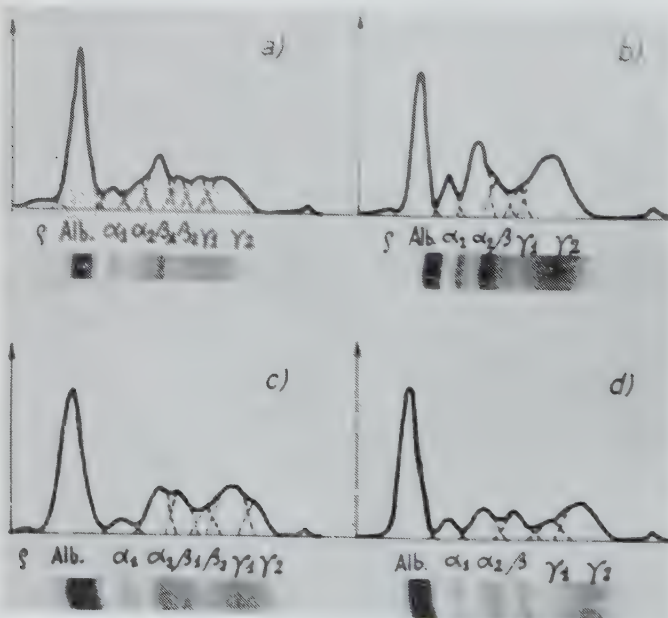


Abb. 1: Einzelbeispiele von CAF-Elektrophorese-Analysen. Man erkennt deutlich Albuminvorfractionen, Zwischenfraktionen zwischen β -1- und γ -1-Globulin sowie Subfraktionen im Bereich der γ -Globuline.

sich die Dysproteinämie als wesentlich tiefgreifender. Im einzelnen wurden hier eine Verminderung des Albumins und eine Anreicherung vor allen der β - und γ -Globuline wahrgenommen, wobei, u. a. bis zu 3 Subfraktionen in diesem Bereich in Erscheinung traten (Abb. 1 und 2). Die α -Globulin-Fractionen verhielten sich indifferent; sie waren entweder normal oder sogar geringfügig erniedrigt nachzuweisen.

c) Bei Fällen von *Lebercirrhose* zeigten sich ebenfalls schwere Dysproteinämien, hier mit einem u. E. recht charakteristischen Dysproteinämietyp, d. h., extremer Albuminverminderung sowie Vermehrung insbesondere der γ -Globulinfraktion, wobei diese jeweils auffallend breitbasig in Erscheinung trat und mehrfach zwei bis drei Subfraktionen erkennen ließ (Abb. 2a, c, d). Unter Berücksichtigung des *Gesamteiweißes*

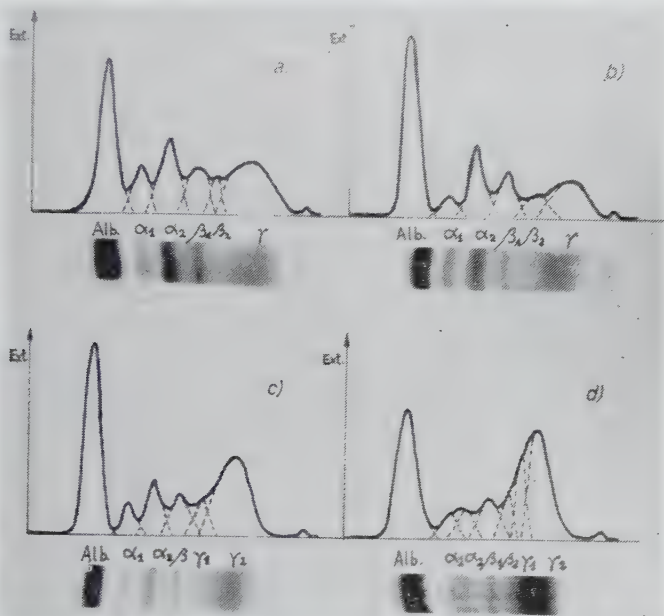


Abb. 2: Einzelbeispiele von CAF-Elektrophorese-Analysen aus den verschiedenen Krankheitsgruppen mit Leberparenchymschaden. Man erkennt auch hier Zwischen- bzw. Subfraktionen im β - und γ -Globulinbereich.

war aufgefallen, daß bei den akuten Hepatopathien im allgemeinen keine Abweichung von der Norm, bei den Erkrankungen mit mittelschwerem bis schwerem Leberparenchymschaden eine Hyperproteinämie mit Einzelwerten bis zu 9,6 g% und bei Lebercirrhose eine Hypoproteinämie nachweisbar waren.

B. Immunelektrophoretische Befunde:

Die immunelektrophoretischen Befunde sind unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse der Autoren des einschlägigen Schrifttums

in Tabelle 5 wiedergegeben. Die eigenen Ergebnisse finden sich in der ersten Spalte stark umrandet. Außerdem sind in den Abbildungen 3 bis 5 einzelne charakteristische Immunelektrophoretische Befunde (Präzipitationsmuster) bei akuter Parenchymschädigung, chronischer Paren-

AUTOREN		eig Ergeb	Bargob ¹	Boulet ²	Engel ⁵	Faure ⁷	Here= mans ¹⁴	Kolos ²⁰	Schei= degger ²⁷	Verain ³⁴	Zlot= nick ³⁶
Krankheitstyp		AHCH	Z	Z	Z	Z	Z	AH	CH	Z	CH Z
Serumproteinfraktionen	Prä-Albumin	= ▽ ▽					▽	▽		▽	
	Albumin	▽ ▽ ▽	▽	▽			▽				▽ ▽
	α ₁ -Gm (Serumucoid)	= = ▽		Δ ▽			▽				
	α ₁ -L (Lipoprotein)	= ▽ ▽					=	Δ			= =
	α ₁ -At _r (Antitrypsin)	= Δ Δ Δ									
	α ₂ -M (Makroglobulin)	Δ Δ Δ	▽				=				Δ =
	α ₂ -C (Coeruloplasmin)	Δ = Δ ▽					=				
	α ₂ -G (Glycoprotein)	Δ Δ Δ					=				
	α ₂ -Hp (Haptoglobin)	Δ = Δ = Δ		Δ ▽			▽			▽	= ▽ = ▽
	α ₂ -β ₁ -L (Lipoprotein)	= Δ = Δ	=				=	Δ			▽ =
	β ₁ -T _r (Transferrin)	= Δ = ▽ Δ	▽				▽			▽	
	β ₁ -Hp (Haemopexin)	= = =									
	β ₁ -C (Komplement)	= = ▽ = Δ							Δ		▽
	TA (~ γ 7-S-Immunglobulin)	Δ Δ Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ Δ
	TG (γ 7-S-Immunglobulin)	Δ Δ Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ Δ
	TM (γ 19-S-Imm-μ-Makroglobulin)	Δ Δ ▽ Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ Δ

AH = Akute Hepatitis

CH = Chronische Hepatitis

Z = Leberzirrhose

= normal; Δ vermehrt; Δ stark vermehrt; ▽ vermindert; ▽ stark vermindert

Tabelle 5: Zusammenfassende Wiedergabe der immuno-
elektrophoretischen Ergebnisse im Vergleich zu Befunden
entsprechender Analysen aus dem einschlägigen Schrift-
um. Die eigenen Ergebnisse finden sich zu Anfang der
Tabelle stark umrandet.

chyinschädigung und ausgeprägter Lebercirrhose widergegeben. Im eigenen Untersuchungsgut konnten auf Grund der immuno-
elektrophoretischen Serumanalyse unter Berücksichtigung der Krankheitsphase bzw.
Prozessaktivität folgende Besonderheiten herausgestellt werden (vergl.
auch Abb. 6):

a) Bei Lebererkrankungen vom Typ der akuten Hepatitis, bei wel-
chen der Parenchymschaden offenbar nicht manifest geworden war,
zeigte sich zwar eine Verminderung der Albumin-Fraktion, die hier jedoch
weit weniger tiefgreifend war als in der Gruppe der Kranken mit mani-
festem Leberparenchymschaden. Die Präalbumin-Fraktion (—en) war
hier normal oder sogar vermehrt in Erscheinung getreten. Unter den
Globulin-Fraktionen erwiesen sich das α₁-Antitrypsin sowie das α₂-Coeru-
loplasmin, aber auch die α₂-β₁-L-Komponente als stärker auspräzipitiert
als im Normalserum. Auch die Transferrin-Komponente erschien ange-
reichert. Die Gruppe der γ-Globuline war allgemein stärker dargestellt.
Unter den Immunglobulinen trat die γM-Fraktion relativ stärker in
Erscheinung.

b) In Fällen einer objektivierten *Leberparenchymschädigung* wurden eine Dysproteinämie mit Verminderung des Albumins und vielfach auch der Präalbumine aufgezeigt, mit normalem α_1 -Serum-Mucoid, einer Verminderung des α_1 -Lipoproteids, einer Vermehrung des α_1 -Antitrypsins, einer Vermehrung des α_2 -Makroglobulins, vielfach auch der Vermehrung von α_4 -Coeruloplasmin-Fraktion und des α_2 -Glycoproteids festgestellt werden. Desgleichen zeigte die α_2 -Haptoglobin-Komponente in den meisten Fällen einer schweren Leberparenchymerkrankung: eine deutliche Verstärkung des Präzipitats während sich die α_2 -Lipoproteidfraction

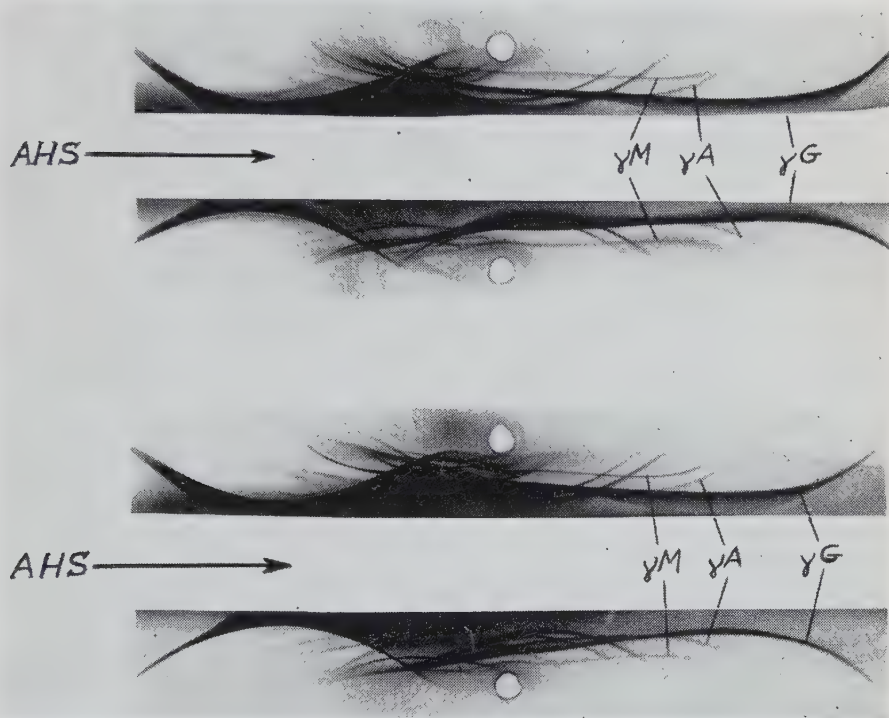


Abb. 3: Immunoelktrophoretische Analysen (Einzelbeispiele) von Seren von Kranken mit Hepatopathien. Im Vergleich dazu das Serum eines Gesunden (s. unterstes Beispiel). Man erkennt unter den pathologischen Seren zumeist eine deutlichere Darstellung der Präzipitate des γ -Globulin-Systems.

inkonstant verhielt, d. h. sie trat in einigen Fällen vermehrt in Erscheinung, in anderen normal konzentriert oder auch vermindert. Desgleichen konnte auf Grund der semiquantitativen Erfassung des β_1 -Transferrins, eine Vermehrung, normale Konzentration, in Einzelfällen auch eine Verminderung, wahrgenommen werden. Die β_1 -Haemopexin-Komponente war konstant normal, die β A-Fraktion mit dem zur Verfügung stehenden Antiserum nicht regelmäßig exakt zu beurteilen. Dagegen war das Komplement, d. h. die β_1 -C-Fraktion, entweder normal oder aber vermindert darstellbar. Die Gruppe der γ -Globuline war insgesamt bei schwerem

Parenchymschaden verstärkt, unter ihnen trat jedoch vor allem das γ G-Globulin in Erscheinung, das ein über die gesamte Präzipitationslinie gleichmäßig ausgeprägtes Antigenüberschußphänomen aufwies. In Einzelfällen war die γ A-Fraktion normal, die γ M-Fraktion sogar vermindert dargestellt.

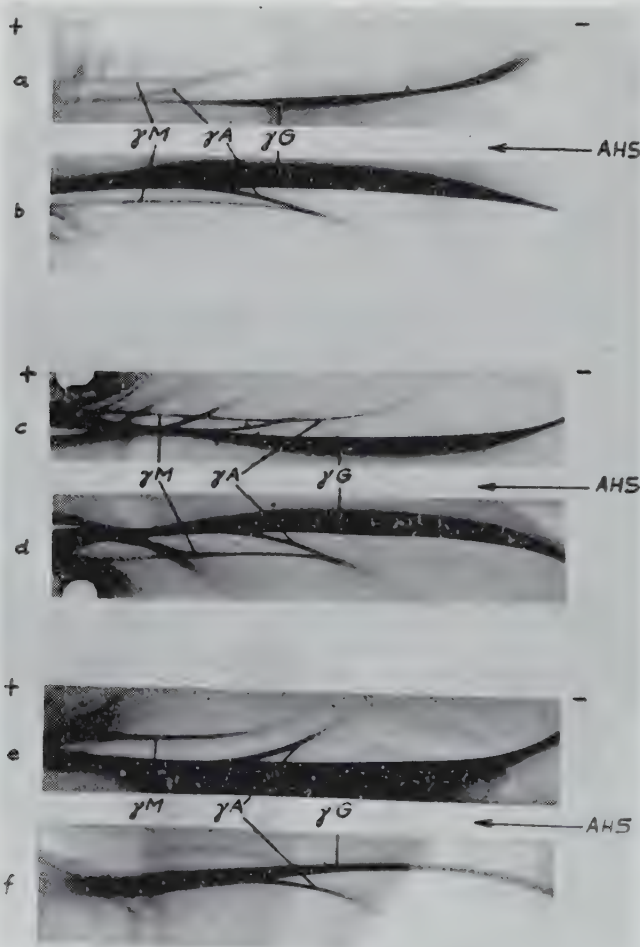
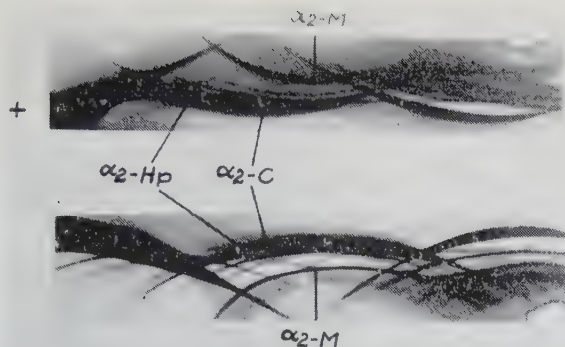


Abb. 4: Immunelektrophoretische Analysen von Hepatopathien. Einzelbeispiele mit verschiedenen Antigenüberschußphänomenen im Ig-Globulinsystem. Im Vergleich, oben das Serum eines Gesunden, unten das Serum eines Patienten mit Hypogammaglobulinämie und Fehlen der Gamma-M-Fraktion.

c) Bei cirrhotischen Prozessen (Ausgebrannte Cirrhose, präkomatose Zustände) war zumeist eine Hypoproteinämie, d. h. eine insgesamt schwächere Ausbildung der Präzipitationslinien aufgefallen, ferner eine tiefgreifende Dysproteinämie mit Verminderung der Präalbumin-Frak-



$\alpha_2\text{-C}$ = Coeruloplasmin

$\alpha_2\text{-M}$ = Makroglobulin

$\alpha_2\text{-Hp}$ = Haptoglobin

Abb. 5: Immunelektrophoretische Analysen (Einzelbeispiele) mit Darstellung des α -Globulin-Systems unter besonderer Berücksichtigung des $\alpha_2\text{-M}$ - $\alpha_2\text{-C}$ und $\alpha_2\text{-Hp}$ -Systems.

Serumproteinfractionen		Ak. Hepatitis	Chron. Hepatitis	Leberzirrhose
Prä-Albumin	Prä-Albumin			
	Albumin			
α_1 -Glob.	$\alpha_1\text{-Sm}$ (Serumucoid)			
	$\alpha_1\text{-L}$ (Lipoproteinid)			
	$\alpha_1\text{-At}$ (Antitrypsin)			
α_2 -Glob.	$\alpha_2\text{-M}$ (Makroglobulin)			
	$\alpha_2\text{-C}$ (Coeruloplasmin)			
	$\alpha_2\text{-G}$ (Glycoproteinid)			
	$\alpha_2\text{-Hp}$ (Haptoglobin)			
	$\alpha_2\text{-S-L}$ (Lipoproteinid)			
β -Glob.	$\beta_1\text{-T}$ (Transferrin)			
	$\beta_1\text{-Hp}$ (Haemopexin)			
	$\beta_1\text{-C}$ (Komplement)			
Immunglobuline	γA (~ 7-S-Immunglobulin)			
	γG (~ 5-S-Immunglobulin)			
	γM (~ 19-S-Immunglobulin)			



Normal



Spur od. Fehlen



Verminderung



Vermehrung



Stark vermehrt

Abb. 6: Gegenüberstellung der immunelektrophoretischen Befunde aus dem eigenen Krankengut in Gruppen zwischen akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Die Unterteilung innerhalb der verschiedenen Krankheitsgruppen entspricht den Einzelanalysen.

tionen, extremer Verminderung der Albumine, Verminderung jetzt auch des α_2 -Coeruloplasmins, weiterhin des Transferrins und vielfach auch eine Verminderung der γ A- und (oder) γ M-Subfraktion des Immunglobulinsystems.

In zwei der untersuchten Seren wurde die γ M-Komponente sogar vermißt (Abb. 4f). Ganz besonders in Erscheinung trat das Antigen-Überschuß-Phänomen der γ G-Fraktion. Unter Berücksichtigung des Fibrinogens, d. h. der Analyse von Plasmen unter Verwendung eines monovalenten Anti-Fibrinogensersums war das Fibrinogen bei akuter Hepatitis

ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN BESTIMMUNG UND DERES VERGLEICH MIT DER IMMUNOELECTROPHORETISCHEN ANALYSE													
	SERUM	GAMMA - G			GAMMA - A			GAMMA - M			ALPHA-2-G		
		(norm. Wert: 1210 $\pm$ 237 mg %)			(norm. Wert: 154 $\pm$ 73 mg %)			(norm. Wert: 97 $\pm$ 36 mg %)			(norm. Wert: 64 $\pm$ 30 mg %)		
	Hersteller	Q	N	IR	Q	N	IR	Q	N	IR	Q	N	IR
AK. HEPATITIS	1	1425	1,2	Δ	411	2,7	=	169	1,2	Δ			Δ
	2	1425	1,1	Δ			=	169	1,7	Δ			=
	3	1425	1,1	=	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ			Δ
	4	1425	1,1	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ			Δ
	5	1425	1,1	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ			Δ
	Mittelwert	1425	1,1		411	2,7		169	1,7				
$\sigma \pm$		661			292			54			169		
CHRON. HEPATITIS	9	1425	2,5	Δ	411	2,7	=	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	11	1425	1,5	Δ	411	2,7	=	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	12	1425	1,1	Δ	411	2,7	=	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	13	1092	0,9	=	328	2,1	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	14	1425	2,4	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	15	1425	1,1	=	411	2,7	=	169	1,7	=	169	1,7	Δ
	16	1425	1,2	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	17	1752	1,4	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	22	1761	1,5	Δ	411	2,7	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	23	1042	0,9	=	328	2,1	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	Mittelwert	1406	1,5		411	2,7		169	1,7		169	1,7	
$\sigma \pm$		951			171			104			91		
LEBERZIRRHOSE	3	2094	1,7	Δ	411	2,5	Δ	169	1,7	Δ	169	1,7	Δ
	4	2145	2,5	Δ	411	2,4	Δ	169	1,3	=	169	1,7	Δ
	10	2067	2,4	Δ	792	5,1	Δ	169	1,3	Δ	169	1,7	Δ
	16	2127	1,8	Δ	612	4,0	=	169	1,3	Δ	169	1,7	Δ
	19	1615	1,3	Δ	674	4,4	=	169	1,5	=	169	1,7	Δ
	20	1235	1,0	=	328	2,1	Δ	169	1,3	=	169	1,7	Δ
	21	1904	1,6	Δ	1388	7,5	Δ	169	1,3	=	169	1,7	Δ
	Mittelwert	2136	1,8		627	4,0		169	1,3		169	1,7	
$\sigma \pm$		661			292			54			169		

Q = quantitative Bestimmung
N = Nachvermehrung über der Norm
IR = Immunelektrophoretische Analyse: = normal; Δ vermehrt; Δ stark vermehrt; ∇ vermindert; ∇ stark vermindert; $\emptyset$ fehlt.
 σ = Standardabweichung

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Ergebnisse der quantitativen Bestimmung einzelner Serumglobuline und der entsprechenden immunoelektrophoretisch ermittelten Befunde.

und bei Leberparenchymschäden nur mittleren Ausmaßes, zumeist normal bis vermehrt nachweisbar, während es bei zirrhotischen Prozessen auffallend vermindert war oder sogar vermißt wurde.

Ergebnisse der quantitativen Bestimmung einzelner Serum-Proteinfraktionen:

Die Befunde sämtlicher Bestimmungen sind in der Tabelle 6 zusammengestellt. Einzelne Immunodiffusionsplatten sind in den Abbildungen

7a bis 1d und einige Beispiele der quantitativen Auswertung mittels Eichkurven in den Abbildungen 8a bis 8d wiedergegeben.

Insgesamt ist dabei festzustellen, daß unter den einzelnen hier bestimmten Proteinkomponenten des Gammaglobulin-Systems regelmäßig eine Anreicherung der γ G-sowie der γ A-Fraktion nachweisbar wurde. Auch die γ M-Fraktion war in den meisten Fällen erhöht. Nur in 9,5 % der untersuchten Seren lag die γ G-Komponente unter dem Mittelwert der Norm, ebenso in 4,7 % die γ A-Fraktion. Das α_2 -Coeruloplasmin erwies sich konstant über die Norm erhöht. Gemessen an den absoluten Werten

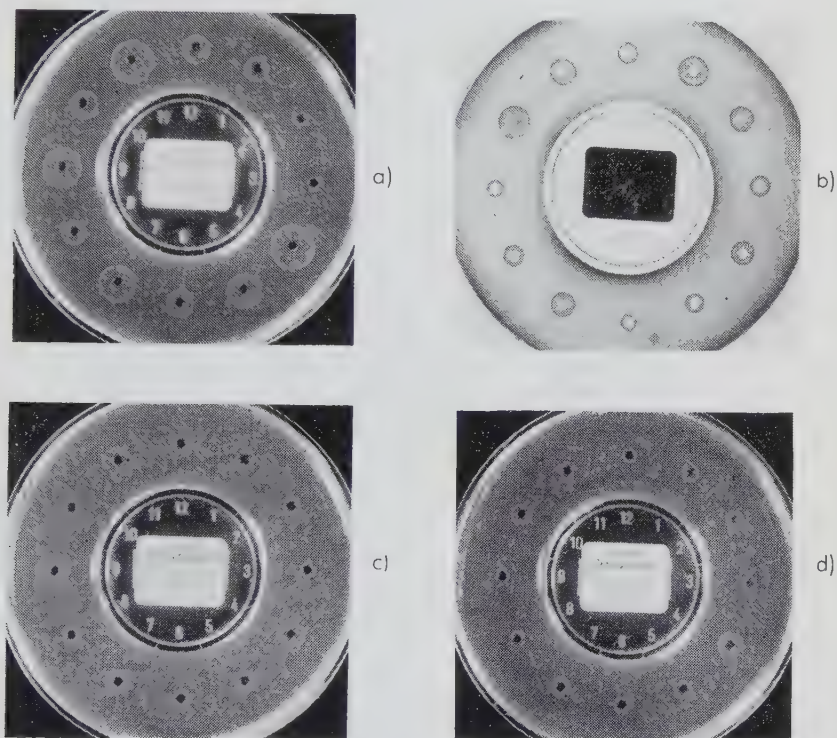
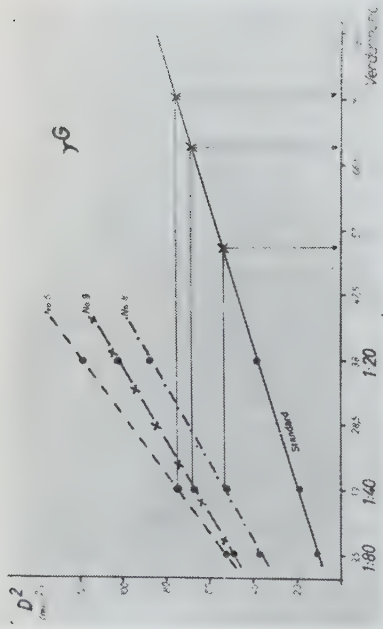
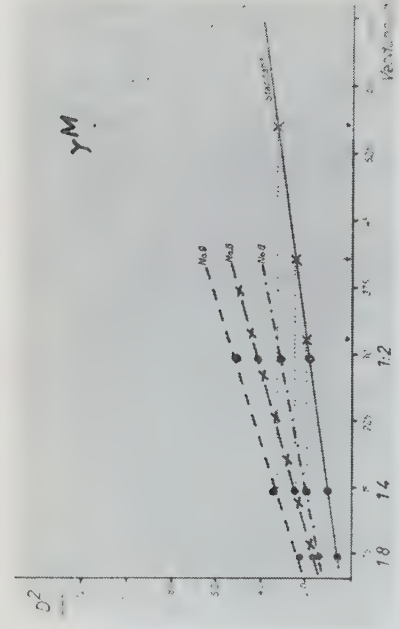


Abb. 7: Quantitative Serumglobulinbestimmung. Einzelbeispiele aus den Untersuchungen an verschiedenen Serumproteinen. 7a: γ G-Globulin; 7b: γ A-Globulin; 7c: γ M-Globulin; 7d: α_2 -Coeruloplasmin.

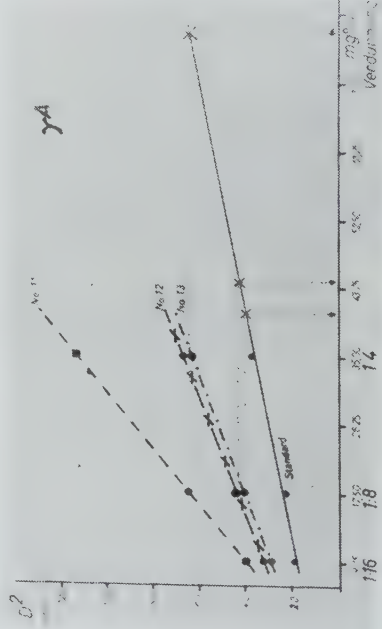
imponierte aber vor allem die enorme Anreicherung des γ G-Globulins, hier besonders in Fällen eines schweren Leberparenchymschadens (Abb. 9). Relativ, d. h. unter Berücksichtigung der entsprechenden Normalwerte, ist die vielfache Vermehrung der γ M- sowie der α_2 -C-Fraktion zu beachten (siehe auch Abb. 10). Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den entsprechenden Krankheitsgruppen findet sich in Tabelle 6. Die mehr



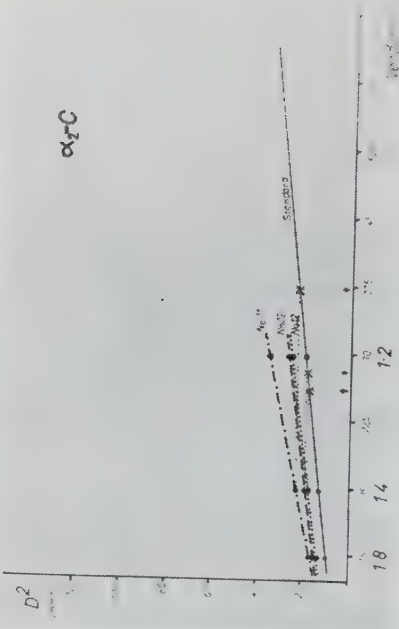
A



C



B



D

Abb. 8: Quantitative Serumproteinbestimmung. Darstellung einzelner Beispiele unter Angabe der effektiven Werte im Vergleich zu den jeweils entsprechenden Eichkurven. 8a: für γG ; 8b: für γA ; 8c: für γM ; und 8d für α_2 -Coeruloplasmin.

oder weniger fortschreitende Zunahme sämtlicher untersuchter Serumproteinfraktionen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lebererkrankung ist aus der Abbildung 9 zu entnehmen. Die eigenen Befunde finden sich in den Tabellen 7 und 8 gegenübergestellt zu einzelnen, in jüngster

AUTOREN	SERUMPROTEINE			
	GAMMA - G	GAMMA - A	GAMMA - M	ALPHA - 2 - G
EIGENE ERGEBNISSE	1210 (s) ± 237	154 (s) ± 75	97 (s) ± 34	66 (s) ± 27
CLAMAN u. MERRILL ⁴	1194 (760 - 2000)	305 018 - 1069	191 (64 - 380)	
FAHEY u. McKELVY ⁶	1240 (s) ± 220	280 (s) ± 70	120 (s) ± 35	
FEIZI ⁸	1700 (1000 - 2700)	334 (57 - 780)	75 (25 - 180)	
GAULT ⁹				34,5 (23,4 - 47,0)
GLEICHMANN u. REICHER ¹⁰	1180 (s) ± 230	240 (s) ± 90	150 (s) ± 70	
SCHWICK ³¹	1480 (1100 - 1800)			63 (42 - 78)
SCHWICK u. STORICK ³²	1480 (1000 - 1800)	140 (80 - 170)	235 (20 - 400)	30 (10 - 40)
WALSHE u. BRIGGS ³⁵				35,6 (19 - 49)

Tabelle 7: Quantitative Serumproteinebestimmung einzelner Globuline. Die Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der eigenen Befunde zu den in der Literatur mitgeteilten Bestimmungen. Normale Verhältnisse.

Zeit in einschlägigen Schrifttum erschienenen Bestimmungen von Protein-Fractionen mit der quantitativen Immunopräzipitation

Ein Vergleich zwischen der immunoelektrophoretischen Konstellation und den Befunden der quantitativen Serumproteinbestimmung ergab gute Übereinstimmung für die γ G-Globuline, eine weniger gute, d. h. in nur 67 %, für γ A- und γ M-Fraktion (56 %) (Abb. 19). Sie ergab in 62 % der verglichenen Fälle für das α_2 -Coeruloplasmin Übereinstimmung.

Allgemeine laborchemische Serum— bzw. Plasmabefunde:

Die für die Diagnostik wichtigsten laborchemischen Befunde erscheinen lediglich von Bedeutung für später zu erörternde Beziehungen zwischen Dysproteinämie und Schweregrad des Leberparenchymschadens.

DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen stellen einen Beitrag dar für die praktisch-klinische Serumeiweiß— bzw. Plasmadiagnostik des Leberparenchymschadens. Somit sollen nicht so sehr Problema über verursachen-

AUTOREN		EIGENE ERGEBNISSE	CLAMAN u. MERRILL ⁴	FEIZI ⁸	GAULT ⁹	GLEICHMANN u. DEICHER ¹⁰	WALSHE u. BRIGGS ³⁵
AK. HEPATITIS		1579				1700	
	γG	(s) ± 405				(s) ± 210	
	γA	389 (s) ± 144				350 (s) ± 120	
	γM	169 (s) ± 37				540 (s) ± 220	
	α-2-C	145 (s) ± 48					18,5 (8 - 38)
CHRON. HEPATITIS	γG	1966 (s) ± 951		(1100-6000)		3930 (s) ± 1280	
	γA	379 (s) ± 121		(80 - 3400)		310 (s) ± 110	
	γM	215 (s) ± 108		(60 - 2000)		290 (s) ± 80	
	α-2-C	213 (s) ± 91			54 (7-61)		8
LEBERZIRRHOSE	γG	2136 (s) ± 661	1407 (620-2000)	(1100-4200)		2880 (s) ± 550	
	γA	623 (s) ± 292	375 (40 - 875)	(100-2800)		1030 (s) ± 310	
	γM	228 (s) ± 56	353 (160 - 590)	(40 - 2000)		300 (s) ± 130	
	α-2-C	279 (s) ± 102			47 (9-119)		50 (27-108)

Tabelle 8: Wiedergabe der quantitativ ermittelten Serumproteinkonzentrationen einzelner Globuline bei Hepatitisformen (akuter und chronischer Hepatitis) sowie bei Leberzirrhose im Vergleich zu den Befunden aus des einschlägigen Literatur. Leider kann die Tabelle nicht vollständig sein, weil sich die Versuchsanordnungen bzw. die Einzelbestimmungen von Untersucher zu Untersucher unterscheiden.

de Faktoren einer Dysproteinämie bei Lebererkrankungen im Vordergrund der Diskussion stehen sondern es sollen vielmehr verschiedene, heute zur Verfügung stehende Methoden zur qualitativen Differenzierung und quantitativen Erfassung der einzelnen Plasmaproteine im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit bzw. für das klinische Routinelaboratorium beurteilt und miteinander verglichen werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen aber zugleich einige Kriterien auf, die ohne Zweifel für bestimmte Lebererkrankungen, zumindest für bestimmte Stadien einer Leberparenchymschädigung, als sichere Charakteristika gelten dürfen.

Es ist zunächst daran festzuhalten, daß unter den Methoden zur Differenzierung der Serumeiweißkörper die Papierelektrophorese oder die Elektrophorese auf Celluloseacetatfolien (CAF) für das klinische Routi-

nelaboratorium nach wie vor unentbehrlich sind. Die bei Lebererkrankungen nachweisbaren Dysproteinämieformen, können ohne weiteres im Verein mit anderen, mehr oder weniger leberspezifischen Befunden, als wichtiges diagnostisches Teilergebnis Bedeutung erlangen.

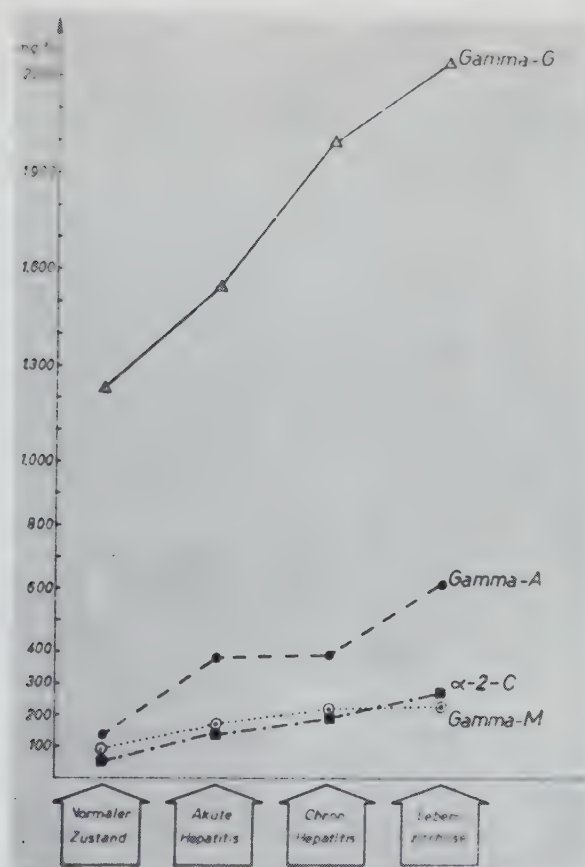


Abb. 9: Graphische Darstellung des Verhaltens (auf Grund quantitativer Serumproteinbestimmung) einzelner Proteinfractionen unter normalen Bedingungen, bei akuter Hepatitis, bei chronischer Hepatitis sowie bei Leberzirrhose. Die scheinbare Verlaufsform entspricht keinen echten Verlaufsuntersuchungen. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Serumproteinveränderungen sich im Verlaufe eine akuten über eine chronische bis zur Leberzirrhose in entsprechender Weise entwickeln.

Wie auch in vorliegendem Untersuchungsgut gezeigt werden konnte, ist die Serum— bzw. Plasmaeiweißkonstellation bei manifest gewordenem Leberparenchymschaden ganz allgemein dadurch charakterisiert,

daß eine mehr oder weniger starke Verminderung der Albuminfraktion und eine Vermehrung vorwiegend der β — und insbesondere der γ —Globuline mit breitbasiger γ -Fraktion in Erscheinung tritt und daß akute Schübe durch eine passagere stärkere α -Globulinvermehrung gekennzeichnet sind. Vergleicht man die entsprechenden Befunde der papier-elektrophoretischen Trennung mit denjenigen der CAF-Elektrophorese,

			Quantitative Bestimmung						
			Fachvermehrung über der Norm						
			1x bis 2x	2x bis 3x	3x bis 4x	4x bis 5x	5x bis 6x	ab 6x	
Immunelektrophorese	Untersuchte Serumproteine	Gamma-G	= Δ = Δ = Δ	Δ $\blacktriangle$ Δ $\blacktriangle$ Δ $\blacktriangle$	$\blacktriangle$ $\blacktriangle$	Δ $\blacktriangle$	=		
		Gamma-A	= = =	= Δ = Δ Δ Δ	= Δ Δ Δ Δ Δ	= = =	∇	∇	
		Gamma-M	= = =	= Δ Δ Δ Δ Δ	= Δ Δ	= $\blacktriangledown$ $\blacktriangledown$	$\blacktriangledown$	$\blacktriangledown$	
		α_2 -C	= = =	= Δ Δ Δ Δ	Δ Δ Δ	= $\blacktriangledown$ $\blacktriangledown$	$\blacktriangledown$	$\emptyset$ $\emptyset$	

= normal
 Δ vermehrt

$\blacktriangle$ stark vermehrt
 ∇ vermindert

$\blacktriangledown$ stark vermindert
 $\emptyset$ fehlt

Abb. 10: Wiedergabe der Gegenüberstellung der quantitativen Bestimmung und der immunelektrophoretischen Befunde mit definitiven Angaben über die effektive Vermehrung der einzelnen Proteinfractionen gegenüber der Norm. Wie im Text erläutert, kann immunelektrophoretisch eine exakt über die Norm nachweisliche Verstärkung nicht angegeben werden. In gezielten Fragestellungen ist deshalb die quantitative Bestimmung, wie aus dieser Tabelle hervorgeht, unerlässlich.

so ist festzustellen,daß die Elektrophorese auf CAF insgesamt schärfer getrennte Fraktionen liefert und daß sie einen zweifellos schnelleren Analysengang erlaubt. Eine wesentliche Bereicherung mit Bezug auf eine etwa bessere Differenzierung wird allerdings durch die Cellogelelektrophorese nicht erreicht. Es finden sich zwar mit dieser Methode immer wieder zusätzliche Serumeiweißfraktionen, vor allem in Form von mehr oder weniger scharf begrenzten Subfraktionen im γ -Globulinbereich (s. auch Abb. 1 und 2), oder als Zwischenproteine zwischen β — und γ -Globulinen, als Doppelungsphänomen etwa der β_1 -Globuline (Transferrinsystem) oder als Präalbumin; diese Phänomene sind jedoch völlig konstant. Es bleibt somit die Tatsache bestehen, daß der Dysproteinä-

miotyp als solcher sowohl mit der CAF-Elektrophorese als auch mit der Papierelektrophorese in gleicher Weise in Erscheinung tritt und daß dieser Typ darüber hinaus ohne weiteres von anderen Dysproteinämieformen exakt abgegrenzt werden kann. Ganz abgesehen davon wurden auch mit der Papierelektrophorese oft genug gerade bei Lebererkrankungen sog. Zwischengradienten, z. B. zwischen β - und γ -Globulinen oder Subfraktionen im Komplex der γ -Globuline beobachtet^{28, 29, 30}.

Die immunoelektrophoretischen Befunde der hier analysierten Seren und Plasmen ergab einige für Lebererkrankungen typische Präzipitationsphänomene. Sie sind bei schweren Leberparenchymschaden und insbesondere bei Leberzirrhose konstant nachweisbar und in gewisser Weise pathognomonisch. Sie bestehen in einer auffälligen Anreicherung der γ -G-Globulinfraktion bei gleichzeitiger Vermehrung auch der γ -A- und γ -M-Immunglobuline oder aber, was für die ausgebrannte Zirrhose zutrifft, mit Verminderung oder sogar Fehlen einer dieser beiden oder auch beider Subfraktionen. Ein weiteres Augenmerk ist u. E. auf die Gruppe der Transferrine bzw. des β_1 -Transferrins zu richten. β_1 -Transferrin tritt bei schweren Leberparenchymschäden zumeist vermehrt, bei der ausgebrannten Zirrhose stark vermindert in Erscheinung. Eine Sonderstellung nehmen die Lipide bzw. Lipoproteide in der Krankheitsgruppe der Leberparenchymerkrankungen ein. Auf sie soll in vorliegender Arbeit nicht näher eingegangen werden, da ihre Beurteilung besonderer zusätzlicher Färbe- und immunchemischer Methoden bedarf. Sie sind von anderer Seite inzwischen eingehend analysiert worden^{13, 25}. Unter den α -Globulinen finden sich das α_2 -Coeruloplasmin und das α_2 -Makroglobulin bei schwerem Leberparenchymschaden mehr oder weniger stark angereichert, während bei fortgeschrittener Zirrhose das α_2 -Coeruloplasmin vermindert auftritt oder sogar vermißt wird. Das α_1 -Antitrypsin findet sich nahezu regelmäßig vermehrt. Das Albumin ist — wie erwähnt — mehr oder weniger stark vermindert. Die Präalbumine können deutlicher in Erscheinung treten, häufig sind sie jedoch mit vermindert. Diese Konstellation der immunoelektrophoretisch differenzierten Serumeiweißkörper bei Lebererkrankungen wird durch eine Reihe von Autoren teilweise bestätigt. Wie auf Tabelle 5 hervorgeht, findet sich Übereinstimmung für die bedeutsamsten jeweils untersuchten Proteinkomponenten. Leider kann der Vergleich nicht vollständig gezogen werden, weil entweder die Bezugssysteme, d. h. die Nomenklatur der einzelnen Proteinfractionen nicht vereinheitlicht dargestellt sind oder weil infolge unterschiedlicher polyvalenter Antiseren nur einzelne Systeme der Serumeiweißkörper beurteilt wurden. Übereinstimmung besteht jedoch in der Gruppe der Immunglobuline, wobei in praktisch allen Angaben der einschlägigen Literatur das dominierende Hervortreten der γ -G-Fraktion vor allen bei schwerem Leberparenchymschaden immer wieder unterstrichen wird. Einzelne Autoren²⁷ geben darüber hinaus Anomalien in der Form der γ -G-Präzipitationslinien an, so z. B. eine Doppelung oder Aufspaltung. Wir konnten derartige Phänomene in den vorliegenden Untersuchungen nicht beobachten. Dagegen fielen in Einzelfällen zu-

sätzliche, bis heute noch nicht exakt definierte Subfraktionen im γ -Globulin-Bereich auf.

Mit Bezug auf die vergleichenden Untersuchungen zwischen den Immunelektrophorese-Phänomenen und den quantitativen Ergebnissen mit Hilfe der radialen Immunodiffusionsmethode muß festgestellt werden, daß die vereinzelt nachweisbaren diskrepanten Ergebnisse (s. Tabelle 6 und Abb. 10) wohl mit dem Prinzipz der Äquivalenzonen der präzipitierenden Antigen-Antikörper-Systeme zu erklären sind. Ergänzende Untersuchungen, die hier im einzelnen nicht aufgeführt sind, die in anderem Zusammenhang publiziert werden sollen, haben gezeigt, daß mit unterschiedlicher Konzentration sowohl des polyvalenten Antigens als auch des polyvalenten Antiserums effektiv unterschiedliche Phänomene in der Intensität und Schärfe, aber auch der Zahl der Präzipitationslinien, auftreten. Diese Aussage bezieht sich auf die jeweils unterschiedlichen Konzentrationen der verschiedenen Einzelindividuen innerhalb eines Proteinsystems. Zu berücksichtigen sind bei polyvalenten Systemen aber die Auswirkungen der Antigen— bzw. Antikörperkonkurrenz und schließlich Phänomene, die als Diffusionseffekte zu deuten sind. In der Tat sind aus vergleichenden Betrachtungen diese Folgerungen zu ziehen, die es notwendig machen, bei gezielter Fragestellung zusätzlich eine exakte quantitative Methode zur Bestimmung einzelner Serumeiweißkörper anzuwenden.

Es darf andererseits aber zusammenfassend festgestellt werden, daß dennoch das immunelektrophoretische Präzipitatemuster insbesondere im Bereich der Immunglobuline, bei Leberparenchymschaden eine recht charakteristische Konstellation widerspiegelt die darin besteht, daß im Rahmen der Vermehrung sämtlicher γ -Globuline bei akuter Hepatitis die γ M— und γ A-Fraktionen relativ stärker in Erscheinung treten als die γ G-Komponente, daß aber bei dominierender Vermehrung der γ G-Globulinfraktion in jedem Falle ein schwerer Leberparenchymschaden ernsthaft zu diskutieren ist. Diese Beobachtungen stimmen überein mit jüngsten Erfahrungen^{10 b}. Darüber hinaus ist den Befunden im Bereich der α -Globuline Bedeutung beizumessen, hier insbesondere dem Verhalten der α_2 -Makroglobuline und dem des Coeruloplasmins (Abb. 6). Die gleichzeitige eklatante Verminderung des Albumins erhöht die Wahrscheinlichkeit eines schweren Leberparenchymschadens bzw. einer fortgeschrittenen Zirrhose.

Die starke Vermehrung der γ -Immunglobuline darf wohl als Ausdruck einer hochgradigen Mesenchymhyperplasie gewertet werden. Es entspricht der Tatsache, daß diese Serumglobulinfraktionen als Produkte der Zellen des retikulohistiozytären Systems anzusehen sind. Dementsprechend finden wir bei Lebererkrankungen auch histologisch entsprechende Infiltrationen von Zellen bzw. Bindegewebsproliferationen.

Über die besondere Konstellation im α -Globulin-Bereich sind bis heute noch keine sicheren Zusammenhänge mit entsprechenden Produktionsstätten bekannt geworden. Immerhin ist soviel wahrscheinlich, daß die Vermehrung etwa der α_2 -Makroglobuline mit einer erhöhten Aktivierung phagozytierender Elemente einhergeht, eine Beobachtungstatsache, wie sie auch bei anderen chronisch rezidivierenden Mesenchymreaktionen

angetroffen wird²⁴. Die Bedeutung des Coeruloplasmins bei Leberparenchymerkrankungen ist bis heute nicht exakt geklärt, obwohl quantitative Vermehrung von einigen Autoren nachgewiesen wurde^{9, 23, 35}.

Unsere Ergebnisse der quantitativen Bestimmung haben diese Vermehrung bestätigt. Da immunoelektrophoretisch das Coeruloplasmin bei schwerem Leberparenchymschaden konstant vermindert in Erscheinung tritt, ist u. E. seine exakte quantitative Bestimmung differentialdiagnostisch von entscheidender Bedeutung, um zwischen der Wilson'schen Krankheit, in der eine wirkliche Verminderung dieser Komponente vorliegt³⁵ und anderen zirrhotischen Prozessen in denen — wie erwähnt — diese Fraktion vermehrt auftritt, zu unterscheiden.

Auf weitere ursächliche Faktoren für die Entwicklung einer Dysproteinämie bei Lebererkrankungen einzugehen, war — wie erwähnt — nicht die Absicht der vorliegenden Arbeit, die Versuchsanordnung war vielmehr auf den praktischen Nachweis einer Relationsverschiebung der Serumeiweißkörper abgestimmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Untersuchungsbefunde sollten Aussagen machen über die Immunoelektrophoretisch und mit immunchemischen Methoden darstellbaren Phänomene bei verschiedenen Lebererkrankungen, sie sollten aber auch die Frage klären, inwieweit diese Methoden für Differentialdiagnose und eventuell Prognose der Erkrankung eine Bereicherung darstellen. Mit Hilfe der Papier— und einfachen Celluloseacetatfolien—Elektrophorese kann ein bestimmter Konstellationstyp herausgestellt werden. Darüber hinaus gelingt es, mit Hilfe der Immunoelektrophorese diesen Konstellationstyp weiter zu differenzieren, womit Leberparenchymerkrankungen abgegrenzt werden können gegenüber anderen Prozessen mit γ -Globulin-Vermehrung. Schließlich gelingt mit Hilfe der quantitativen radiären Immunodiffusion eine exakte Beurteilung des Verhaltens der einzelnen γ -Globuline im Verlaufe von Lebererkrankungen. Die quantitative Methode dürfte insbesondere Bedeutung erlangen im Zusammenhang mit der Frage eines Therapieerfolges bzw. des weiteren Verlaufes des Krankheitsprozesses.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BARGOB, I., H. CLEVE und F. HARTMANN:
Immunelektrophoretische Serumuntersuchungen bei Lebererkrankungen.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 240, 708 (1958).
2. BONOMO, I. and U. GILLARDI:
Broad-band hypergammaglobulinemia and chronic liver disease. II. Immunglobulin levels in liver cirrhosis.
Acta hepato-splenol. 14, 152 (1967).
3. BOULET, P., J. MIROUZE, P. BARJON and M. ROBINET:
L'immuno-électrophorèse sérique des cirrhoses hépatiques.
Sem. Hop. 37, 415 (1961).
4. CLAMAN, H. N. and D. MERRILL:
Quantitative measurement of human gamma-2, beta-2A, and beta-2M serum immunoglobulins.
J. Lab. Clin. Med. 64 (4), 685 (1964).
5. ENGEL, R.:
Ergänzende Untersuchungen mit der Immunelektrophorese.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 349 (1963).
6. FAHEY, J. L. and E. M. Mc KELVEY:
Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates.
J. Immunol. 94, 84 (1965).
7. FAUVERT, R., J. P. BENHAMOU, P. BOIVIN, F. DARNIS, L. HARTMANN:
Biologie des cirrhoses alcooliques.
Résumé du XXXII Congr. Fr. Med., Lausanne 1959.
8. FEIZI, F.:
Immunoglobulins in chronic liver disease.
Gut 9, 193 (1968).
9. GAULT, M. H., J. STEIN and A. ARONOFF:
Serum ceruloplasmin in hepatobiliary and other disorders: significance of abnormal values.
Gastroenterology 50, 8 (1966).
10. GLEICHMANN, E. und H. DEICHER:
a) Differenzierung der Hypergammaglobulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 45, 684 (1967).

- b) Quantitative Immunglobulin-Bestimmung im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 46, 171 (1968).
 - c) und II. Chronisch entzündliche Leberkrankungen.
Klin. Wschr. 46, 793 (1968).
11. GRABAR, P. und C. A. WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines; application au sérum sanguin.
 12. GRASMANN, W., K. HANNING und L. KNEDEL:
Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier.
Dtsch. Med. Wschr. 76, 333 (1951).
 13. HARTMANN, L.:
Analyse qualitative des protéines du sérum et du liquide d'ascite au cours des cirrhoses éthyliques.
Proc. 32th Congr. Franc. Med. Lausanne, 1959.
 14. HARTMANN, L., P. BURTIN, P. GRABAR et R. FAUVERT:
L'analyse immunoelectrophoretique des sérums de malades atteints d'affections hépatiques.
C. R. Acad. Sci. 243, 1937 (1956).
 15. HENNING, N.:
Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
3. Auflage Urban u. Schwarzenberg, München 1966.
 16. HEREMANS, J.:
Quelques données de l'immunoelectrophorese en pathologie hépatique.
A. Gastro-enter. belg. 22, 582 (1959).
 17. HOBBS, J. R.:
Serum globulins in liver disease.
Proc. roy. Soc. Med. 60, 1250 (1967).
 18. KELLEN, J.:
Immunochemische und Turbidimetrische Untersuchungen der β -Lipoproteine bei Hepatitis epidemica.
Acta hepato. Splen. 11, 144 (1964).
 19. KOHN, J.:
a) A new supporting medium for zone electrophoresis.
Biochem. J. 65, 9 (1957).
b) A cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis.
Clin. Chim. Acta 2, 297 (1957).
c) Zur Technik der Celluloseazetat-Elektrophorese. I.
Ärztl. Lab. 10, 233 (1964).
d) und II.
Ärztl. Lab. 10, 269 (1964).
 20. KOLOS, T., und J. KELLEN:
Immuno-electrophoretische Befunde bei Hepatitis epidemica. I.
Acta hepato. Splen. 12, 88 (1965).

21. LEE, F. I.:
Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver-disease.
Lancet II, 1043 (1965).
22. MANCINI, G., A. O. CARBONARA and J. F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry, 2, 235 (1965).
23. PINEDA, E. P., H. A. RAVIN and A. M. RUTENBERG:
Serum ceruloplasmin: observations in patients with obstructive jaundice and other diseases.
Gastroenter. 43, 266 (1962).
24. PRUNNIER, J. H., A. G. BEARN and H. CLEVE:
Site of formation of the group-specific component on certain other serum proteins.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 115, 1005 (1964).
25. RUSS, E. M., J. RAYMUNT and D. P. BARR:
Lipoproteins in primary biliary cirrhosis.
J. clin. Invest. 35, 133 (1956).
26. SCHEIDEGGER, J. J.:
Une micromethode d'immunoelectrophorese.
Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).
27. SCHEIDEGGER, J. J. and G. ZAHND:
Etude immuno-electrophoretique et electrophoretique des proteines seriques dans certains affections hepaticues.
Helv. med. Acta 42, 499 (1957).
28. SCHEIFFARTH, F., G. BERG und H. GÖTZ:
Zur Abgrenzbarkeit besondere Unterfraktionen von Serumproteinen.
Ärztl. Wschr. 10, 853 (1955).
29. SCHEIFFARTH, F. und H. GÖTZ:
Die Bedeutung der elektrophorese bei der Differenzierung pathologischer Seren.
Int. Arch. Allergy 16, 61 (1959).
30. SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und H. KNOPF:
Die Bedeutung kombinierter Färbeverfahren nach immunoelektrophoretischer Analyse pathologischer Seren.
Acta Haematol. 26, 169 (1961).
31. SCHWICK, H. G.:
Immunochemical determination of plasma proteins.
Proc. 10th Congr. int. Soc. Blood Transf., Storkholm 1964.
32. SCHWICK, H. G. und K. STÖRIKO:
Ergebnisse der quantitativen immunologischen Bestimmung von Human-Plasma-proteinen.
Proc. 10th Congr. europ. Soc. Haematol., Strasbourg 1965.
33. TOMASI, T. B. JR. and W. A. TISDALE:
Serum gamma-globulins in acute and chronic liver disease.
Nature (London) 201, 834 (1964).

34. VERAÏN, M. L., M. COLLESON, R. FRENTZ and J. P. GRILLIAT:
Immuno-electrophorese du serum sanguin chez le cirrhotique et l'hepatique ethy-
lique.
Pathol. Biol. 9, 2087 (1961).
35. WALSHE, J. M. and J. BRIGGS:
Coeruloplasmin in liver diseases; a diagnostic pitfall.
Lancet II, 263 (1962).
36. ZLOTNICK, A. and G. P. RODMAN:
Immunoelectrophoresis of serum in "lupoid hepatitis".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 742 (1962).

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referats herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frl. Priv.-Doz. Dr. H. Götz, die mir das Thema freundlicherweise überlassen hat und die mir immer hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

LEBENS LAUF

Am 8. August 1938 wurde ich als drittes Kind des Arztes Manuel Pérez-Espejo und seiner Ehefrau Casilda Miranda-Miranda in Martos in Andalusien (Spanien) geboren.

Dort besuchte ich von 1942-48 die Volksschule. Im Juni 1954 legte ich die Reifeprüfung am «Virgen del Carmen»— Gymnasium der Provinzhauptstadt Jaén ab. Im Oktober 1955 begann ich das Medizinstudium an der Universität zu Granada und bestand dort am 22. November 1962 das Staatsexamen. In der Zeit vom Januar 1963 bis März 1966 bin ich als wiss. Assistent an der Universität zu Navarra tätig gewesen. Dort promovierte ich im Februar 1966 mit einer Doktorarbeit über «Autoantigene und Autoantikörper der menschlichen Niere», die mit «summa cum laude» bewertet wurde.

Seit März 1966 bin ich an der Abteilung für klinische Immunologie des Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth) als Forschungsstipendiat zuerst der spanischen Juan-March-Stiftung und z. Zt. der deutschen Alexander-von-Humboldt-Stiftung tätig.

